



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**RAIENE OLIVEIRA AMARAL**

**PREVALÊNCIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE**  
**MANIFESTADA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

São Cristóvão, SE

Novembro de 2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**RAIENE OLIVEIRA AMARAL**

**PREVALÊNCIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE  
MANIFESTADA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado

como exigência para obtenção

do título de **Bacharel em Farmácia**

Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Jr.

São Cristóvão, SE

Novembro de 2016

## SUMÁRIO

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	4
1. Interação Potencial e Interação Manifestada.....	5
2. Tipos e classificações das interações medicamentosas.....	6
3. Aspectos clínicos e econômicos das interações medicamentosas.....	9
ESTRUTURA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO.....	10
REFERÊNCIAS .....	11
ARTIGO .....	15
RESUMO .....	17
INTRODUÇÃO .....	18
METODOLOGIA.....	18
RESULTADOS.....	20
DISCUSSÃO .....	21
CONCLUSÃO .....	23
LIMITAÇÕES .....	23
CONFLITOS DE INTERESSES .....	23
REFERÊNCIAS .....	23
FLUXOGRAMA.....	27
TABELA 2 .....	28
TABELA 3 .....	30
TABELA 4.....	35



As interações farmacológicas são eventos clínicos em que os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro medicamento, alimento, bebida ou algum agente químico do ambiente. Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, podem agir de forma independente entre si ou propiciar aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou de efeito tóxico de um ou de outro (MOURA et al., 2009; PFAFFENBACH et al., 2002).

As interações medicamento-medimento (IMM) podem ser perigosas quando promove aumento da toxicidade de um medicamento. Por exemplo, pacientes que fazem uso da varfarina podem ter sangramento se passarem a usar um anti-inflamatório não esteroide sem reduzir a dose do anticoagulante. Da mesma forma, seu efeito pode ser diminuído, no caso da tetraciclina que sofre quelação por antiácidos, pode ser excretada nas fezes sem produzir o seu efeito desejado (MOURA et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

### **1. Interação Potencial e Interação Manifestada**

De acordo com Hardmam e colaboradores (1996), as interações medicamentosas potenciais ocorrem quando um medicamento administrado concomitantemente a outro altera a intensidade dos efeitos farmacológicos do segundo, podendo gerar uma ação positiva (aumento da efetividade) ou negativa (diminuição da efetividade ou toxicidade) (STREETMAN, 2000). Outros autores, definem as interações medicamentosas potenciais como aquelas que tem início de ação rápida, representam risco de morte ao paciente, possuem documentações bem estabelecidas e que apresentam alta probabilidade de se tornarem manifestadas (HANSTEN, HORN, 2007; TATRO, 1996; ALMEIDA, 2007).

Uma interação medicamentosa potencial se refere à possibilidade de um fármaco alterar o efeito do outro que foi administrado simultaneamente e pode ocorrer antes de serem administrados (interação físico-química ou farmacêutica) ou após a sua administração (farmacocinética ou farmacodinâmica). O potencial para o desenvolvimento de IMM aumenta com a idade, com o número de medicamentos e de profissionais da saúde que cuidam do mesmo paciente. O potencial de IMM chega a 100% quando o número de medicamentos prescritos chega a oito (ALMEIDA, 2007).

No que concerne as IMM manifestada, esta é definida como a ocorrência de sintomas clínicos ou alteração do efeito do medicamento, resultando em uma confirmação em testes laboratoriais (YUNN-FANG HO et al., 2002). Além disso, IMM podem ser interpretadas como uma nova doença para os cuidadores, dificultando o adequado manejo realizado por profissionais da saúde (CORRER et al., 2007).

## **2- Tipos e Classificação das Interações Medicamentosas**

### **2.1. Mecanismos de Ação**

A classificação e conhecimento sobre as interações medicamentosas pelo modo e sítio em que ocorrem permitem prever, identificar e evitar seu surgimento (OSÓRIO-DE-CASTRO, TEIXEIRA, 2006). Para Secoli (2001), o critério de classificação dos mecanismos de ação, viabiliza ao profissional clínico conhecer os princípios das interações medicamentosas. Dessa forma, os mecanismos envolvidos são classificados como: farmacocinética, farmacodinâmica e físico-química.

#### **2.1.1- Interações Físico-químicas**

Estas incompatibilidades ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos medicamentos no organismo, quando se misturam dois ou mais numa mesma seringa, equipo ou outro recipiente. As interações estão diretamente relacionadas as reações químicas ou físico-químicas que podem resultar em: alterações organolépticas, aumento da toxicidade de um ou mais dos medicamentos, formação de um novo composto (SECOLI, 2001). Além disso, medicamentos administrados por infusão contínua são mais susceptíveis a interações físico-químicas, em especial quando o uso é concomitante e em via única (BAXTER, 2009).

A ausência das alterações macroscópicas não garante a inexistência de interações físico-químicas; por isso é necessário conhecer características do produto como solubilidade, reconstituição, armazenamento e modo de administração. No caso da nutrição parenteral, por exemplo, a causa mais significativa de precipitação é a concentração excessiva de fosfato de cálcio (LISBOA, 2000; BAXTER, 2009).

#### **2.1.2- Interações Farmacocinéticas**

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um medicamento modifica o processo pelo qual o outro é absorvido, distribuído, biotransformado ou excretado (RATAIN, 2003; SECOLI, 2001). Interações classificadas como farmacocinéticas não são facilmente previsíveis e ocorre pelos seguintes mecanismos:

- Alteração da absorção decorrente da IMM leva como exemplo fatores decorrentes de esvaziamento gástrico, em consequência disso, ocorre aumento na taxa de extensão da absorção, aumentando o seu efeito farmacológico, podendo levar a toxicidade ou redução do seu efeito (BISSON, 2007; ROBERTSON; PENZAK, 2007). Como exemplo a ser

citado, tem-se o efeito quelante da tetraciclina sobre o cálcio, reduzindo a absorção do antimicrobiano (KAWANO, 2006).

- O mecanismo de distribuição se dá pela competição pela ligação a proteínas plasmáticas e a hemodiluição com redução de proteínas plasmáticas. Tem-se como exemplo a interação que ocorre entre o hidrato de cloral e a varfarina, quando administrados concomitantemente, o hidrato de cloral ocasiona o deslocamento da varfarina de seus sítios de ligação nas proteínas plasmáticas, o qual promove elevação das concentrações plasmáticas de varfarina (KAWANO, 2006).
- Metabolismo é uma fase importante para o efeito farmacológico, por proceder a excreção do medicamento. Todos os tecidos do corpo têm capacidade de metabolização, porém o fígado é o principal. Qualquer modificação nesse órgão acarreta a cinética de eliminação do medicamento. Pode-se citar como exemplo a indução de metabolização dos hormônios anticoncepcionais etinilestradiol e levonogestrel por fenitoína ou carbamazepina, podendo resultar em perda do efeito contraceptivo em mulheres que utilizam os medicamentos concomitantemente (FRANCO, et al., 2006; KAWANO, 2006).
- A excreção do medicamento pode ocorrer em diferentes órgãos do corpo, especialmente os rins. No entanto, problemas relacionados a esses órgãos alteram a fisiologia normal, modificando o processo de excreção do fármaco (FRANCO, et al., 2006). Como exemplo pode-se citar o aumento da toxicidade do lítio, quando utilizado concomitantemente com a furosemida, pois a atuação do diurético sobre o transporte renal de sódio irá promover retenção de lítio com consequente toxicidade (GRAHAME-SMITH, ARONSON, 2002).

### **2.1.3- Interações Farmacodinâmicas**

De acordo com Huang e colaboradores (2013), interações farmacodinâmicas ocorrem se um medicamento tem um efeito farmacológico sinérgico, antagonista, aditivo ou indireto em um outro medicamento. Muitas vezes as interações farmacodinâmicas não são identificadas em sua fase inicial e causam grandes perdas para a saúde humana.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2008), interações farmacodinâmicas são aquelas em que os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de um outro pelo seu sítio de ação ou no mesmo sistema fisiológico, induzem mudança na resposta do paciente a outro medicamento. As interações farmacodinâmicas mais frequentes são:

- Um medicamento tem seu efeito sinérgico quando a combinação de dois ou mais medicamentos tem como consequência um resultado clínico maior do que teria se ingerido

isoladamente (JIA et al., 2009). Um exemplo é a administração de trimetoprima e sulfametoxazol, que tem efeito benéfico pela atuação dos medicamentos em etapas diferentes do metabolismo bacteriano, cujo resultado é o aumento do espectro bacteriano e da atividade antimicrobiana, que passa de bacteriostática para bactericida (NIES, 2005; GRAHAME-SMITH, ARONSON, 2002)

- O antagonismo ocorre quando um medicamento compete pelo mesmo sítio de ligação da molécula-alvo ou bloqueando seu receptor, produzindo um efeito oposto ao outro administrado. Por exemplo, a administração do levodopa com antipsicóticos, leva a redução do efeito do levodopa; hipoglicemiantes tem efeito reduzido pela administração conjunta de glicocorticoides. Assim, o antagonismo é benéfico quando uma substância é empregada como corretivo e como antídoto (JIA et al., 2009; NIES, 2005)

## **2.2. Tempo de Latência**

De acordo com Cruciol-Souza e Thomson (2006), tempo de latência é o tempo de início do efeito de uma IMM e é classificado como rápido ou lento. O conhecimento a respeito do tempo de latência de uma IMM é imprescindível para monitorização e gerenciamento da farmacoterapia de um paciente.

O tempo de latência é classificado como rápido, quando o início dos efeitos adversos aparecerem até 24 horas após a administração dos medicamentos. Atrasado ou lento, é quando o início desse efeito adverso não aparecerá nas primeiras 24 horas, apenas após dias ou semanas depois da administração do medicamento (CRUCIOL-SOUZA, THOMSON, 2006).

## **2.3. Gravidade ou severidade dos efeitos**

De acordo com a gravidade ou severidade, as interações medicamentosas são classificadas como menor, moderada e maior (PATEL, 2011). As interações ditas como leves ou menores, tem seus efeitos considerados na maioria dos casos como toleráveis, pois possuem pouca importância clínica, pois não causam ou causam poucos danos significativos ao paciente. Além disso, é desnecessária a intervenção médica, a modificação do tratamento, troca ou adição de novos medicamentos (BACHMANN, 2006; PATEL, 2011).

As interações classificadas como moderadas necessitam de uma intervenção médica, pois é preciso tratar seus efeitos. Estas podem causar riscos ao paciente, alterando o seu estado clínico, e prolongando a sua hospitalização. Portanto, é necessária modificação na farmacoterapia, com troca ou adição de novos fármacos, e um melhor cuidado ao paciente (BACHMANN, 2006; CRUCIOL-SOUZA, THOMSON, 2006).



Com relação a classificação de interações graves ou maior, os seus efeitos podem levar a morte, hospitalização, lesão permanente ou fracasso terapêutico. Possuindo uma importância clínica maior e requer intervenção medicamentosa ou até a retirada do medicamento precipitante da farmacoterapia (BACHMANN, 2006; PIVATTO JÚNIOR et al., 2009).

### **3- Aspectos clínicos e Econômicos das Interações Medicamentosas**

#### **3.1- Prevalência das Interações Medicamentosas**

No último século, os eventos adversos associados ao uso de medicamentos se tornaram um importante problema de saúde pública que envolve pacientes e profissionais de saúde (ALMEIDA, 2007). No Brasil, 30% dos eventos adversos correspondem às interações medicamentosas (ALMEIDA, 2007), e nos Estados Unidos, estas são responsáveis por aproximadamente 3% das admissões hospitalares [MCDONNELL, 2002; PEYRIERE, 2003]. Nos EUA, o estudo de Aparasus et al. (2007) demonstrou que mais de 11% dos pacientes experimentam sintomas associados à IMM, o que levou ao aumento dos custos com saúde. Segundo Lapi et al. (2010) estima-se que há mais de 100.000 combinações de fármacos, as quais podem ser responsáveis por diversos eventos adversos a medicamentos.

De acordo com Cruciol-Souza e Thomson (2006), 49,7% das prescrições avaliadas em seu estudo apresentaram interação medicamentosa potencial, e apenas 26,4% destes, tinham uma única interação. Apesar dos avanços em tecnologia e das informações fornecidas pelos órgãos sanitários para evitar interações medicamentosas clinicamente significativas, centenas de milhões destas ocorrem anualmente, afetando milhões de pacientes (ALMEIDA, 2007). Quanto à prevalência das interações medicamentosas, destaca-se sua ocorrência dentro do ambiente hospitalar, visto que os pacientes estão geralmente sob regime de múltiplos fármacos (BECKER, 2006).

No âmbito hospitalar, alguns fatores podem criar uma situação favorável para a ocorrência de interações medicamentosas (REIS, 2011; ROSSIGNOLI, 2006). Dentre esses fatores podemos destacar o uso de fármacos com índice terapêutico estreito, a presença de pacientes que apresentam insuficiência de órgãos, principalmente rins e fígado, além disso, existe alta frequência de pacientes idosos com alterações farmacocinéticas peculiares da idade (LIMA, 2009).

#### **3.2- Causas das Interações Medicamentosas**

O risco de ocorrência de IMM depende de vários fatores, dentre os quais podemos destacar: tempo de tratamento, idade, sexo, fatores genéticos, estado em que a doença se encontra e número de medicamentos prescritos. Esse último fator está diretamente relacionado à prática da

polifarmácia, que propicia o aparecimento de IMM, pois quanto maior o número de medicamentos prescritos, maiores riscos do surgimento de IMM (HAMMES, 2008).

A idade é um fator importante, por contribuir para a polifarmácia entre os idosos, e estes são as maiores vítimas das interações, por terem uma degeneração dos sistemas orgânicos o que influencia nos processos de distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos (HADDAD et al., 2009; KAWANO, et al., 2006). Pacientes que se encontram em unidade de terapia intensiva e apresentam diagnósticos complexos, como hepatopatia e/ou insuficiência renal necessitam de incrementos de medicamentos na sua farmacoterapia, levando ao surgimento de IMM potenciais que podem resultar em maior tempo de internação e aumento nas taxas de óbitos (HAMMES, 2008; SECOLI, 2001).

### **3.3- Impacto das Interações Medicamentosas nos Desfechos clínicos e econômicos em hospital**

As interações medicamentosas são um dos principais fatores para o aumento da taxa de internação nos hospitais, o aumento no tempo de estadia e a morbimortalidade dos pacientes. Estudo realizado por Stoll e Kopittke (2015), revela que no Brasil quase metade dos pacientes internados submetidos a quimioterapia tem pelo menos uma IMM potencial, a qual pode resultar em uma falha na farmacoterapia ou até na morte do paciente.

As IMM representam riscos aos pacientes e aumento dos gastos associados a assistência à saúde, sendo assim é importante estudar a natureza das IMM como causa da manifestação de evento adverso, onde qualquer lesão ou dano advindo de medicamentos, provocados pelo uso ou falta dele quando necessário (KAWANO, et al., 2006).

Segundo Kilyeni e Colaboradores (2015) não existe uma padronização no termo empregado para IMM manifestadas, tal fato pode contribuir para a escolha inadequada do método de detecção de IMM resultando em uma possível subestimação dos reais efeitos clínicos das IMM.

## **1. ESTRUTURA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso será apresentado em forma de artigo com o título: **“PREVALÊNCIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE MANIFESTADA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”**. Este estudo será submetido à *European Journal of Clinical Pharmacology* que possui qualis B2 para Farmácia e o fator de impacto 2,710.

## 2. REFERÊNCIAS

1. DE ALMEIDA, M. S.; GAMA, Cinthia Scatena; AKAMINE, Nelson. Prevalence and classification of drug-drug interactions in intensive care patients. **Einstein**, v. 5, p. 347-51, 2007.
2. APARASU, Rajender; BAER, Rebecca; APARASU, Anuradha. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 3, n. 4, p. 426-437, 2007.
3. BACHMANN, Kenneth A. et al. Interações medicamentosas. Interações medicamentosas, 2006
4. BAXTER, K. Interações medicamentosas de Stockley: referência rápida. **Porto Alegre: Artmed**, 644p, 2009.
5. BECKER, Matthijs L. et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 16, n. 6, p. 641-651, 2007.
6. BISSON, Marcelo Polacow. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica**. Manole, 2007.
7. WANNMACHER, Lenita. Formulário terapêutico nacional 2008. **Brasilia-DF-Editora MS-2008**, disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2008.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf), acesso em, v. 18, n. 10, 2013.
8. CORRER, Cassyano Januário et al. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, 2007.
9. CRUCIOL-SOUZA, Joice Mara; THOMSON, João Carlos. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 61, n. 6, p. 515-520, 2006.
10. FRANCO, Gilson Cesar Nobre et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). **Rev cir traumatol buco-maxilo-fac.**, v. 7, n. 1, 2007.
11. GRAHAME-SMITH, David Grahame; ARONSON, Jeffrey Kenneth. **Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy**. Oxford University Press, 2002.
12. FILÍE HADDAD, Marcela et al. Farmacología en la tercera edad: medicamentos de uso continuo y peligros de la interacción medicamentosa. **Gerokomos**, v. 20, n. 1, p. 22-27, 2009.

13. HAMMES, Jean André et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349-54, 2008.
14. HANSTEN, Philip D et al. **Drug interactions: analysis and management**. Wolters Kluwer Health, 2007.
15. HARDMAN, Joel G. et al. Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. In: **Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 1996.
16. HUANG, Xiao; ZENG, Zhiyuan; ZHANG, Hua. Metal dichalcogenide nanosheets: preparation, properties and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 5, p. 1934-1946, 2013.
17. JIA, Jia et al. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. **Nature reviews Drug discovery**, v. 8, n. 2, p. 111-128, 2009.
18. KAWANO, Daniel Fábio et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los. **Rev Bras Ciênc Farm**, v. 42, n. 4, 2002.
19. KILYENI, Annamaria; ŞIMON, Simona; SUCIU, Lavinia. Terminology Management: Applications in Teaching ESP to Public Relations Students. **Procedia-Social and Behavioral Sciences**, v. 191, p. 2254-2260, 2015.
20. LAPI, F. et al. Potential drug–drug interactions and radiodiagnostic procedures: an in-hospital survey. **Pharmacy world & science**, v. 32, n. 2, p. 200-205, 2010.
21. LIMA, Rhanna Emanuela Fontenele; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 222-227, 2009.
22. LISBOA, Sheila Monteiro Lodder; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Interações e incompatibilidades medicamentosas. **Gomes MJVM, Reis AMM, organizadores. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu**, p. 147-63, 2000.
23. MCDONNELL, Patrick J.; JACOBS, Michael R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 9, p. 1331-1336, 2002.
24. MOURA, Cristiano; ACURCIO, Francisco; BELO, Najara. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. 2009.
25. Nies A. Princípios da terapêutica. In: Hardman J, Limbird L (Ed.). Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. p. 35-50. 2005.

26. OSÓRIO-DE-CASTRO C; TEIXEIRA C; FUCHS, Falvio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. **Farmacologia clinica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koongan S.a, 2006.
27. PATEL, Virendra K. et al. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. **Australas Med J**, v. 4, n. 1, p. 9-14, 2011.
28. PEYRIERE, Hélène et al. Adverse drug events associated with hospital admission. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 37, n. 1, p. 5-11, 2003.
29. FAFFENBACH, GRACEP; ARIAC, OLGAM; ERGSTEN-MENDES, G. U. N. B. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMO DETERMINANTES DA ADMISSÃO HOSPITALAR. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 3, p. 237-41, 2002.
30. JÚNIOR, Fernando Pivatto et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. **Rev Assoc Med Rio Grande Do Sul**, p. 251-6, 2009.
31. RATAIN M; PLUNKETT W Jr; KUFE D W; POLOCK R E; WEICHSELBAUM. Princípios de Farmacocinética. KUFE DW; POLLOCK RE; WEICHSELBAUM RR, et al, editores. Holland-Frei Medicina do Câncer. 6ª edição. Hamilton (ON): BC Decker. 2003
32. REIS, Adriano Max Moreira; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinics**, v. 66, n. 1, p. 9-15, 2011.
33. ROBERTSON S; PENZAK S; ATKINSON A; ABERNETHY D; DANIELS C; DEDRICK R; MARKEY S. (2007) Drug interactions. In: ATKINSON A; ABERNETHY D; DANIELS C; DEDRICK R; MARKEY S. Principles of clinical pharmacology. 2 ed. Burlington, MA: **Elsevier Academic Press**, P 229-247. 2007.
34. ROSSIGNOLI, PdS; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Occurrence of drug interactions in intensive care unit: evaluation of medical prescriptions. **Rev. Bras. Farm**, v. 87, p. 104-107, 2006.
35. SECOLI, Silvia Regina. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.
36. STOLL, Paula; KOPITTKE, Luciane. Potential drug–drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. **International journal of clinical pharmacy**, v. 37, n. 3, p. 475-484, 2015.
37. STREETMAN, Daniel S. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. **Critical care nursing quarterly**, v. 22, n. 4, p. 1-13, 2000.

38. TATRO, D. S. Textbook of therapeutics, drug and disease management. **Baltimore: William & Wilkins**, p. 33-44, 1996.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. model formulary GENEVA: World Health Organization, 2008.
40. HO, Yunn-Fang; HUANG, Shiou-Huei; LIN, Hsin-Nan. Detecting drug-drug interactions in medication profiles of psychiatric inpatients: A two-stage approach. **Journal of The Formosan Medical Association**, v. 101, n. 4, p. 294-297, 2002.



# **PREVALÊNCIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE MANIFESTADA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

RAIENE OLIVEIRA AMARAL

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE

BÁRBARA MANUELLA CARDOSO SODRÉ ALVES

DYEGO CARLOS SOUZA ANACLETO DE ARAÚJO

ALFREDO DIAS DE OLIVEIRA FILHO (PhD)

DIVALDO P. LYRA JUNIOR

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Faculdade de Farmácia,  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil

Endereço para Correspondência:

Prof. Divaldo Pereira Lyra Júnior

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Universidade Federal de Sergipe,

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão,  
Brasil, CEP: 49100-000

E-mail: lyra\_jr@hotmail.com; lepfs.ufs@gmail.com

Telefone/ Fax: 55079991925577



## RESUMO

Os medicamentos desempenham um relevante papel na prevenção, manutenção e recuperação da saúde e contribuem para a melhora da qualidade e da expectativa de vida da população. Porém, problemas relacionados a medicamentos podem levar a uma IMM que ocorre quando há alteração do efeito de um medicamento por um ou outros medicamentos. Na literatura ainda é pouco discutido sobre as IMM manifestadas. Assim, essa revisão teve como objetivo analisar estudos que envolvem as interações clinicamente manifestadas em pacientes hospitalizados. Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a declaração PRISMA, e utilizada as bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Embase* e *Lilacs* até agosto de 2016. A análise dos artigos foi realizada por três examinadores para três etapas de triagem: 1) análise de todos os títulos dos artigos, 2) análise de resumos e 3) análise de textos completos. No presente estudo, foi estabelecido os seguintes critérios para seleção de artigos: 1) realizaram a detecção de IMM em ambiente hospitalar por meio de *software*; 2) determinaram a frequência de interação clinicamente manifestadas entre pacientes ou entre prescrições estudadas; 3) foram publicados em inglês, português, espanhol ou francês. Após todas as três etapas de triagem, apenas nove artigos reuniram todos os critérios de inclusão. O tamanho das amostras dos estudos variou em relação aos diferentes parâmetros, tais como o número de pacientes (105 - 812), prescrições (1000 - 1785) e alertas (603). Todos os estudos utilizaram *software*, o qual o mais utilizado foi o Thomson Micromedex ®. Três estudos classificaram IMM de acordo com o grau de relevância. A prevalência de IMM potencial no estudo variou de 12 a 78,03%, o que mostra ser superior a prevalência de IMM manifestada, que variou de 0,16 a 56,7%. Apenas um deles definiram a terminologia empregada para IMM manifestada. Dessa forma, ficou evidenciado nesta revisão que muitos pacientes tem uma IMM potencial, alertada por *software*, porém nem todas essas interações avançam para uma IMM manifestada, com alterações clínicas, confirmadas por exames e especialistas

**Palavras-chave:** Interação medicamento-medimento; hospital; interação medicamentosa manifestada.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos desempenham um relevante papel na prevenção, manutenção e recuperação da saúde e contribuem para a melhora da qualidade e da expectativa de vida da população [1]. No entanto, apesar desses benefícios, problemas relacionados à farmacoterapia (PRF) são cada vez mais frequentes em pacientes hospitalizados [22], com prevalência variando entre 42% a 81% [32,21,7]. São entendidos como PRF “um evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que interfere atualmente ou potencialmente com os resultados de saúde desejados” [27] como, por exemplo, o medicamento ou dosagem inadequada, falta de monitoramento de efeitos/toxicidade, adesão e interações medicamento-medicamento (IMM) [4].

Em hospitais, as IMM têm se apresentado como problema de saúde importante, pois os pacientes geralmente apresentam farmacoterapia complexa que, associada à gravidade e instabilidade clínica, pode resultar em consequências danosas [34]. A IMM ocorre quando há alteração do efeito do medicamento pela presença de um ou mais medicamentos, podendo causar redução, anulação ou aumento no seu efeito [9]. Estudos no Irã, estima que 16-47% dos pacientes hospitalizados apresentaram risco de IMM potenciais [13].

Ao longo dos anos, diversas bases de dados foram desenvolvidas para auxiliar prescritores na identificação de combinações potencialmente nocivas de medicamentos [14], o que resultou em listas excessivas e inespecíficas de alertas, sem foco claro em interações medicamentosas relevantes e seu manejo adequado [20]. A quantidade excessiva de alertas sem a manifestação clínica das IMM tem ocasionado um efeito denominado “fadiga de alerta”, que ocorre quando os prescritores tendem a não seguir as recomendações relacionadas às interações [14]. Estudos recentes mostram que entre 69% e 91% dos alertas de interações foram anuladas por não terem sido considerados relevantes pelos prescritores [18,20,24].

Embora as IMM sejam amplamente discutidas na literatura, a maioria destes estudos está relacionada à IMM potenciais, enquanto que as clinicamente manifestadas são pouco relatadas [15,29]. Assim, a presente revisão teve como objetivo analisar estudos que envolvem as interações clinicamente manifestadas naqueles pacientes hospitalizados.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [25].

## 1. Pergunta da Pesquisa

Qual a prevalência de interações medicamentosas clinicamente manifestadas em pacientes hospitalizados?

## 2. Pesquisa Bibliográfica

Uma busca abrangente da literatura foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Embase* e *Lilacs* para artigos publicados até agosto de 2016. A Tabela 1 apresenta os termos MESH e não-MESH usados na busca bibliográfica.

**Tabela 1. Termos MESH e não-MESH usados na busca bibliográfica.**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>PubMed</i></li></ul>
Search (((("Drug Interactions") OR "Drug-drug Interactions") AND "Clinically relevant drug interaction") OR "Real drug interaction") OR "Adverse drug interactions") AND Hospital
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Scopus</i></li></ul>
ALL ( "Drug Interactions" ) OR ALL ( "Drug Interaction" ) OR ALL ( "Interaction, Drug" ) OR ALL ( "Interactions, Drug" ) OR ALL ( "Drug-drug Interactions" ) AND ALL ( "Clinically relevant drug interaction" ) OR ALL ( "Real drug interaction" ) OR ALL ( "Adverse drug interactions" ) AND ALL ( hospital )
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Embase</i></li></ul>
'drug interactions'/exp OR 'drug interactions' OR 'drug interaction'/exp OR 'drug interaction' OR 'interaction, drug'/exp OR 'interaction, drug' OR 'interactions, drug' OR 'drug-drug interactions' AND 'clinically relevant drug interaction' OR 'real drug interaction' OR 'adverse drug interactions' AND ( 'hospital'/exp OR 'hospital' )
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Lilacs</i></li></ul>
(tw:(drug interactions)) OR (tw:(drug-drug interactions)) AND (tw:(clinically relevant drug interaction)) OR (tw:(real drug interaction)) OR (tw:(adverse drug interactions)) AND (tw:(hospital))

Tabela I. Termos MESH e não-MESH usados na busca bibliográfica em todos os campos do manuscrito.

### **3. Seleção de estudos**

Após a busca nas bases de dados, o processo de seleção foi realizado em cinco etapas: 1) a exclusão de artigos repetidos; 2) análise de todos os títulos dos artigos; 3) avaliação dos resumos dos artigos cujos títulos foram selecionados; 4) análise dos artigos completos cujos resumos foram selecionados e 5) triagem manual das referências dos artigos incluídos após leitura na íntegra. Da primeira à quarta etapa, os estudos foram selecionados de forma independente por dois avaliadores (R.O.A. e T.N.G.A.), em caso de discordância, um terceiro avaliador (B.M.C.S.A.) analisou e julgou as discrepâncias. Na quinta etapa, um avaliador (R.O.A.) realizou a triagem manual das referências dos artigos incluídos após a leitura dos artigos.

Títulos, resumos e artigos foram selecionados com base nos critérios de inclusão pré-estabelecidos para determinar a relevância do tema. Foram incluídos estudos observacionais que atenderam aos seguintes critérios: 1) realizaram a detecção de interação medicamento-medicamento em ambiente hospitalar por meio de software; 2) as IMM manifestadas foram confirmadas por meio de testes laboratoriais e/ou sinais e sintomas descritos no prontuário e analisados por especialistas; 3) determinaram a prevalência de IMM manifestadas entre pacientes, prescrições ou notificações de manifestações causadas por IMM; 4) foram publicados em inglês, português, espanhol ou francês; 5) foram publicadas até agosto de 2016.

Nesta revisão sistemática foram adotados como critérios de exclusão: 1) artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados foram considerados apenas uma vez; 2) artigos teóricos, relatos de casos, resumos de congresso, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios, estudos em crianças, estudos que focaram na identificação de interação medicamento-alimento ou na identificação de interação entre duas classes de medicamentos; 3) artigos que não apresentam resumos ou texto completo.

### **4. Extração dos dados**

Ao final da seleção dos artigos, foram extraídas as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, cenário de prática, amostra, tipo de estudo, duração, método de detecção de IMM manifestadas, base de dados utilizada, grau de severidade das IMM, prevalência das IMM potenciais e manifestadas, terminologia empregada, principais limitações e conclusões.

## **RESULTADOS**

Foram identificados 2297 títulos após a finalização das buscas, dentre os quais foram excluídos 155 por duplicidade. Após a análise dos títulos, 182 resumos foram considerados

potencialmente relevantes e 126 deles foram selecionados para a avaliação do texto completo, que resultou na inclusão de 9 estudos na revisão sistemática. Figura 1 ilustra o processo de seleção e o número de artigos incluídos em cada estágio.

#### **INSERIR FIGURA 1**

Os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados em diferentes parâmetros, tais como o número de pacientes (105 - 812), prescrições (1000 - 1785) e notificações de manifestações causadas por interações medicamentosas (603). Em termos de duração, os estudos incluídos nesta revisão variaram entre 3 meses a 1 ano. Os delineamentos metodológicos dos estudos selecionados foram em sua maioria prospectivos (7). A Tabela 2 representa a caracterização dos estudos incluídos na revisão.

#### **INSERIR TABELA 2**

As principais bases de dados utilizadas para avaliar IMM foram Thomson Micromedex ® (4) [8,10,23,26], PCSw (Sistema de cuidados ao paciente -IBM) (1) [24], Epocrates e Medclik (1) [28], Analyzer 2000 (1) [30] e dois não relataram o software utilizado [11,35]. Sete estudos classificaram as IMM de acordo com o grau de severidade, podendo ser menor, moderado ou maior. A prevalência de IMM potencial no estudo variou entre 12 a 78,03%, e dessas interações 0,16 a 34,55% se tornaram IMM manifestadas conforme descrito na Tabela 3.

#### **INSERIR TABELA 3**

A maioria dos estudos adotaram a terminologia Interação Medicamentosa Real (4) [11,24,26,35], enquanto que os demais utilizaram os termos reação adversa [8], Interação Manifestada Real [23], Interação Medicamentosa Clinicamente Manifestada [10], Interação Medicamentosa Clinicamente Significativa [28] e Interação Medicamentosa Adversa [30]. Em apenas um foi descrita a definição para o termo empregado [35], como pode ser observado na Tabela 4.

#### **INSERIR TABELA 4**

### **DISCUSSÃO**

Nos últimos anos, observa-se um aumento no consumo de medicamentos na população mundial, como mostra as pesquisas realizadas pela empresa IMS Health, empresa que audita o mercado farmacêutico mundial, uma vez que, os Estados Unidos lideram em um *ranking*, ocupando a primeira posição, seguidos pelo Japão, China, Alemanha, França e Índia [17]. Nesta

revisão, nenhum estudo sobre interações medicamentosas foi realizado nos Estados Unidos, o que contrapõe os resultados das pesquisas.

Foi observada uma variação no tamanho da amostra dos estudos incluídos nesta revisão. A amostra tem se apresentado como uma importante limitação nos estudos observacionais, uma vez que pequenas amostras podem dificultar a detecção de resultados positivos, especialmente quando os instrumentos utilizados para a sua detecção não são suficientemente sensíveis [2,5].

Esta revisão identificou ausência de padronização nas terminologias utilizadas para referir-se a IMM manifestadas. Esta não uniformidade dos termos pode gerar confusão e dificuldades na compreensão, por isso uma terminologia adequada é essencial para a escolha do melhor método de detecção de interações medicamentosas com relevância clínica [19].

Em relação ao grau de severidade, apenas dois estudos não classificaram. Para Tatro (2009), as bases de dados costumam classificar as IMM de acordo com a sua gravidade farmacológica, como por exemplo: maior, moderada, menor ou insignificante, sem recomendações dos principais manejos, o que pode gerar longas listas de IMM teoricamente possíveis. Isto tem sido criticado como excesso de informação que muitas vezes impede a identificação da criticidade real das IMM [12].

Todos os estudos incluídos em nossa revisão utilizaram base de dados, sendo a mais utilizada o Thomson Micromedex®, os outros estudos, no entanto, utilizaram base de dados do próprio hospital. Para Madero (2010), grande parte das bases de dados sobre IMM são de uso limitado, por não levar em consideração as características da doença e da farmacoterapia do paciente. Além disso, a maioria das IMM incluídas nas bases de dados se baseia em estudos *in vitro* e relatos de caso, o que pode levar a superestimação dos riscos de IMM [3]. Estudos afirmam que diferenças entre os resultados obtidos entre as bases de dados podem estar associadas aos diferentes conceitos adotados pelos profissionais que lidam com essa prática [33,2].

A prevalência de IMM manifestada variou de 0,16 a 34,55% do total de interações. Esta diferença deve-se principalmente ao modo de identificação das IMM: estudos que destacaram uma comissão de especialistas para julgar as interações quanto à relevância, apresentaram frequência até dez vezes superior aos que caracterizaram interações medicamentosas adversas apenas aquelas com manifestações clínicas observadas durante o tratamento medicamentoso. De acordo com Egger e colaboradores (2003), poucas interações medicamentosas dão origem a IMM manifestada o que também ficou evidenciado nos estudos realizados por Cruciol-Souza e Thomson (2006) e Blix e colaboradores (2008).

## **CONCLUSÃO**

Apesar de ainda pouco estudadas, a IMM manifestada é comum em rotinas hospitalares. A maioria dos estudos focam em IMM potenciais, apenas na utilização de software, dessa forma as IMM manifestadas, as quais há manifestação clínica e confirmada por especialistas ainda não são muito estudadas, especialmente aquelas que as relacionam ao tempo de internação hospitalar, óbitos e gastos com a internação. Investigadores do tema afirmam que, com o uso correto de tais software no ato da prescrição faz com que farmacêuticos e médicos possam detectar o mais cedo possível uma IMM.

O reconhecimento de IMM pode evitar situações de insucesso terapêutico ou minimizar o aparecimento de toxicidade medicamentosa pelo ajuste do esquema posológico ou pelo uso de medicamentos alternativos. Dessa forma, ficou evidenciado nesta revisão que muitos pacientes tem uma IMM potencial, alertada por software, porém nem todas essas interações avançam para uma IMM manifestada, com alterações clínicas, confirmadas por exames e especialistas.

## **LIMITAÇÕES**

Houve limitações baseadas nos bancos de dados, onde a terminologia empregada para o termo IMM manifestada varia muito, dificultando assim sucesso na busca pelas fontes consultadas. Essa revisão também não avaliou o risco de viés adotada para avaliação da qualidade do estudo, assim, a avaliação pode não ser apropriada para estudos observacionais incluídos em nossa revisão, impedindo uma quantificação exata de tais para qualidade dos estudos. Outra limitação foi não encontrar alguns textos completos, fazendo com que alguns artigos fossem excluídos antes da leitura na íntegra.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

## **REFERÊNCIAS**

1. AIZENSTEIN, Moacyr Luiz; TOMASSI, Mario Henrique. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de

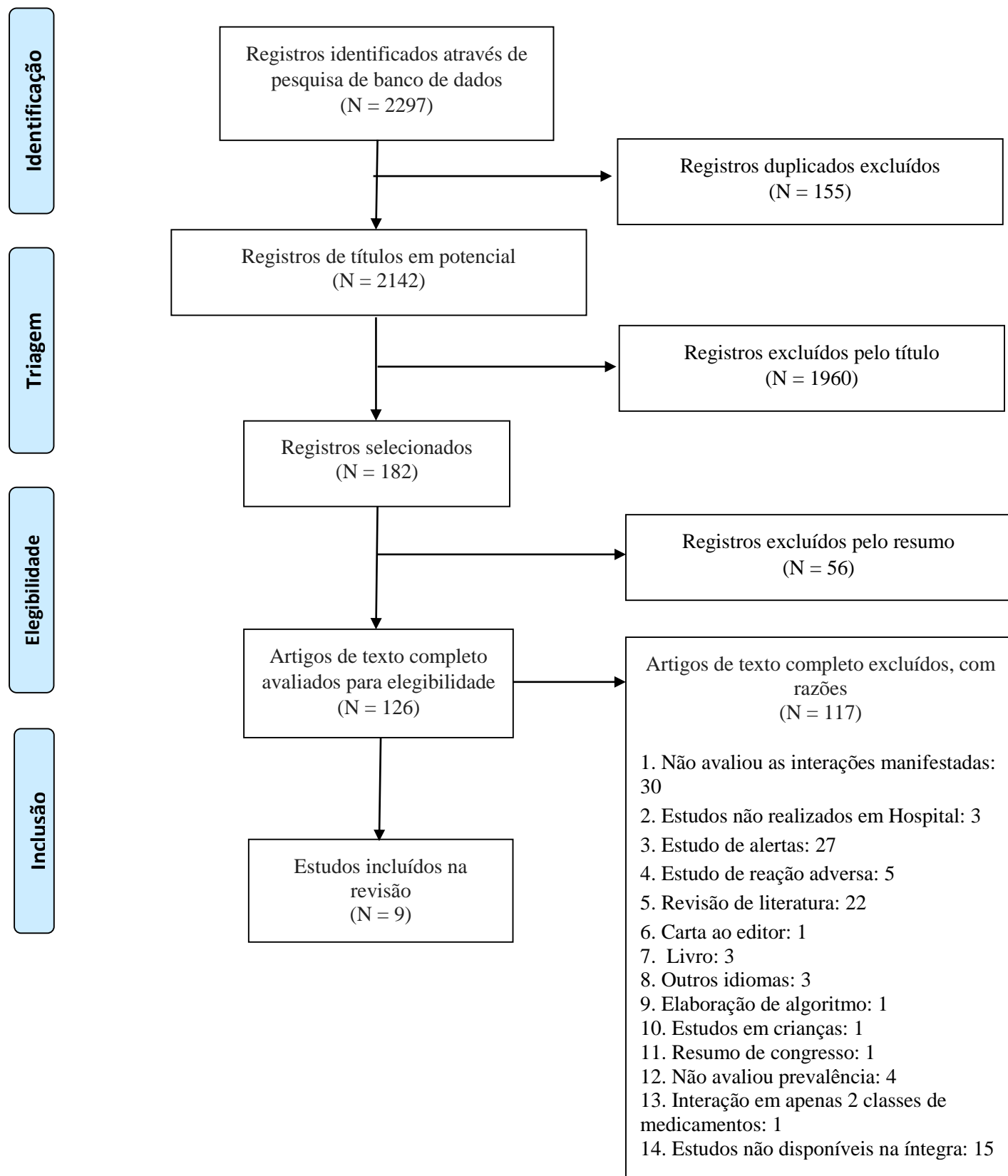
- uma padronização nas definições e classificações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.
2. DE ANDRADE, Tâmara Natasha Gonzaga et al. Pharmaceutical intervention assessment in the identification and management of drug interactions in an intensive care unit. **Journal of Applied Pharmaceutical Science** Vol, v. 5, n. 01, p. 013-018, 2015.
  3. ÅSTRAND, Bengt et al. Detection of potential drug interactions—a model for a national pharmacy register. **European journal of clinical pharmacology**, v. 62, n. 9, p. 749-756, 2006.
  4. BASGER, Benjamin J.; MOLES, Rebekah J.; CHEN, Timothy F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 799-815, 2014.
  5. BERTOLI, Raffaella et al. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. **Swiss Med Wkly**, v. 140, p. w13043, 2010.
  6. BLIX, H. S. et al. Identification of drug interactions in hospitals—computerized screening vs. bedside recording. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 33, n. 2, p. 131-139, 2008.
  7. BLIX, Hege Salvesen et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. **European journal of clinical pharmacology**, v. 60, n. 9, p. 651-658, 2004.
  8. BUCSA Camelia et al., How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? **European Journal of Internal Medicine** 24: 27-33. 2013.
  9. COONDOO, Arijit; CHATTOPADHYAY, Chandan. Drug interactions in dermatology: What the dermatologist should know. **Indian journal of dermatology**, v. 58, n. 4, p. 249, 2013.
  10. CRUCIOL-SOUZA, Joice Mara; THOMSON, João Carlos. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 61, n. 6, p. 515-520, 2006.
  11. EGGER, Tobias et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. **Drugs & aging**, v. 20, n. 10, p. 769-776, 2003.
  12. GAERTNER, Jan et al. Denying a patient's final will: public safety vs. medical confidentiality and patient autonomy. **Journal of pain and symptom management**, v. 42, n. 6, p. 961-966, 2011.



13. HADJIBABAIE, Molouk et al. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 71, n. 6, p. 1619-1627, 2013.
14. HAMMAR, Tora et al. Potential drug-related problems detected by electronic expert support system: physicians' views on clinical relevance. **International journal of clinical pharmacy**, v. 37, n. 5, p. 941-948, 2015.
15. HARRINGTON, Amanda R.; TAYLOR, Ann M. Healthcare professional students' knowledge of drug-drug interactions. **American journal of pharmaceutical education**, v. 75, n. 10, p. 1, 2011.
16. HEDNA, Khedidja. Inappropriate prescribing, non-adherence to long-term medications and related morbidities: Pharmacoepidemiological aspects. 2015.
17. IMS Health, (<http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/webinar-library/medicine-use-and-shifting-costs-of-healthcare-us-2013>). 2013
18. ISAAC, Thomas et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 3, p. 305-311, 2009.
19. KILYENI, Annamaria; ŞIMON, Simona; SUCIU, Lavinia. Terminology Management: Applications in Teaching ESP to Public Relations Students. **Procedia-Social and Behavioral Sciences**, v. 191, p. 2254-2260, 2015.
20. LE FRECHE, Hélène et al. Tau Phosphorylation and Sevoflurane AnesthesiaAn Association to Postoperative Cognitive Impairment. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 116, n. 4, p. 779-787, 2012.
21. LISBY, Marianne; NIELSEN, Lars Peter; MAINZ, Jan. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 17, n. 1, p. 15-22, 2005.
22. MAES, Karen A. et al. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. **International journal of clinical pharmacy**, v. 37, n. 6, p. 1162-1171, 2015.
23. MANJUSHA, S.; AMIT, M.; RONAK, S. A Study on Prescribing Pattern and Potential Drug-drug Interactions in Type 2 Diabetes Mellitus Inpatients. **Indian Journal of Pharmacy Practice**, v. 7, n. 1, 2014.
24. MILLE, Frédéric et al. Analysis of overridden alerts in a drug–drug interaction detection system. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 20, n. 6, p. 400-405, 2008.
25. MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

26. PATEL, Virendra K. et al. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. **Australas Med J**, v. 4, n. 1, p. 9-14, 2011.
27. PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE FOUNDATION. PCNE. Classification for drug related problems. (revised 01- 05-06 vm) v5.01. Zuidlaren, <<http://www.pcne.org>> Acessado em 8 de Junho de 2016.
28. RAY, S. et al. Prospective observational evaluation of incidences and implications of drug-drug interactions induced adverse drug reactions in critically ill patients. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 72, n. 6, p. 787, 2010.
29. SAVERNO, Kim R.; MALONE, Daniel C.; KUROWSKY, John. Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. **American journal of pharmaceutical education**, v. 73, n. 2, p. 27, 2009.
30. SEPEHRI, G. et al. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, 2012.
31. SIERRA-MADERO, Juan et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+< 200 cell/mm3 in Mexico. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 53, n. 5, p. 582-588, 2010.
32. SMEDBERG, J. et al. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards—a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. **European journal of clinical pharmacology**, p. 1-9, 2016.
33. TATRO, D. S. Textbook of therapeutics, drug and disease management. **Baltimore: William & Wilkins**, p. 33-44, 1996.
34. TOFFOLETTO, Maria Cecília; PADILHA, Kátia Grillo. Consequences of medical errors in intensive and semi-intensive care units. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 40, n. 2, p. 247-252, 2006.
35. HO, Yunn-Fang; HUANG, Shiou-Huei; LIN, Hsin-Nan. Detecting drug-drug interactions in medication profiles of psychiatric inpatients: A two-stage approach. **Journal of The Formosan Medical Association**, v. 101, n. 4, p. 294-297, 2002.

**Figura 1. Fluxograma com o processo de seleção do estudo**



**Tabela 2:** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País	Cenário	Amostra	Tipo de estudo	Duração do estudo	Limitações
Bucsa et al., 2013	Romênia	Enfermaria	305 pacientes	Estudo prospectivo, não intervencionista	3 meses	É um centro único de estudo, onde os resultados não podem ser extrapolados para outra unidade médica. Outra limitação foi a ficha de documentação para admissão do paciente incompleta, que pode levar a subestimação do número de IMM potenciais.
Manjusha et al., 2014	Índia	Enfermaria	105 pacientes	Estudo prospectivo observacional	6 meses	-
Mille et al., 2008	França	-	603 alertas	Estudo prospectivo, qualitativo e quantitativo	1 mês	No estudo não foi investigado o impacto clínico das interações medicamentosas sobre os pacientes em termos de efeito adversos.
Cruciol-Souza, Thomson, 2006	Brasil	-	1785 prescrições	Estudo transversal e retrospectivo	4 meses	As limitações desse estudo foram relacionadas as informações fornecidas por diferentes fontes para classificação de IMM. Neste estudo um compêndio ou uma lista maior das interações conhecidas foi utilizado. Isso pode ter resultado em uma superestimação de IMM em toda amostra.
Egger et al., 2003	Alemanha	-	163 pacientes	Estudo prospectivo	4 meses	Limitações relacionadas as bases de dados que produziu sinais falsos positivos e prejudicaram a necessidade do paciente.
Patel et al., 2011	Índia	Setor de cardiologia	812 pacientes	Estudo prospectivo observacional	7 meses	-
Ray et al., 2010	Índia	Unidade de Terapia Intensiva	400 pacientes	Estudo prospectivo e observacional	10 meses	-

**Tabela 2 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País	Cenário	Amostra	Tipo de estudo	Duração do estudo	Limitações
Sepehri et al., 2012	Irã	-	1000 prescrições	Estudo retrospectivo	1 ano	Foi utilizado dados administrativos. Não teve medida direta de níveis de medicamento, função renal ou adesão ao medicamento. Dados mostram a possível IMM apenas em medicina interna, cirurgia, obstetrícia e ginecologia, no entanto os dados não incluíram cardiologia, unidade de terapia intensiva e pacientes psiquiátricos que são mais propensos a revelar IMM potencial.
Yunn-Fang Ho et al., 2002	Taiwan	Unidade psiquiátrica	152 pacientes	Estudo prospectivo	3 meses	-

IMM= Interação medicamento-medicamento

**Tabela 3.** Características dos estudos incluídos na revisão com dados de severidade e prevalência

Referencia	Método de identificação	Base de dados utilizadas	Severidade			Prevalência		Principais conclusões
			Maior	Moderada	Menor	IMM Potencial	IMM Manifestada	
Bucsa et al., 2013	Após identificação das IMM potenciais foi realizado um segmento e uma segunda entrevista estruturada com o objetivo de avaliar quaisquer sintomas associados a reações adversas a medicamentos. Se uma reação adversa foi detectada, o farmacêutico da farmacovigilância junto com o médico assistente avaliou a causalidade usando o algoritmo Karch-Lazagna.	Thomson Micromedex ®	87,5%	12,5%	0%	78,03%	3,6%	Prevalência de IMM potenciais no estudo foi alta, tanto para hospitalização quanto antes do período de internação. Indicando um quadro agudo que necessita de sistema de vigilância computadorizado na prática clínica. Além disso, um número relativamente pequeno de IMM resultou em reações adversas, porém a maioria deles eram reações adversas graves e, acima de tudo, evitáveis.
Manjusha et al., 2014	Foi utilizado um formulário para coleta de dados demográfico dos pacientes incluídos no estudo, além disso, foram observados dados como diagnostico, história social, história de medicamentos utilizados antes da admissão, medicamentos atuais, medicamentos de alta, e os exames laboratoriais.	Thomson Micromedex ®	16,67%	72,22%	11,11%	40%	17,14%	IMM potenciais são frequentes na diabetes mellitus tipo 2 e algumas delas merecem atenção clínica. IMM reais e potenciais aumentam conforme o número de medicamentos prescritos. A gestão de IMM clinicamente relevantes podem ser melhoradas por intervenções do farmacêutico clínico.

**Tabela 3 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão com dados de severidade e prevalência

Referencia	Método de identificação	Base de dados utilizadas	Severidade			Prevalência		Principais conclusões
			Maior	Moderada	Menor	IMM potencial	IMM manifestada	
Mille et al., 2008	O estudo avaliou a relevância dos alertas emitidos pelo programa PCSw. Para descrever a relevância um farmacêutico considerou as doses prescritas, via de administração, período de administração simultâneo entre os medicamentos, e a prática clínica. A análise desses fatores permitiu determinar se os alertas de IMM estavam relevantes e/ou justificados. O estudo classificou o alerta como relevante se a IMM fosse verdadeira.	PCSw (Sistema de cuidados ao paciente -IBM) – Programa do próprio hospital	-	-	-	26,1%	19,5%	Os resultados devem ajudar os desenvolvedores de software para determinar as necessidades e expectativas dos usuários finais e para desenvolver adequados sistemas de detecção de interação de medicamentos. Especificidade pode ser melhorado, fornecendo acesso às informações de fontes adicionais. Esta informação inclui registros de pacientes, tornando possível levar o contexto clínico do paciente.
Cruciol-Souza, Thomson, 2006	Foram avaliadas as prescrições contendo dois ou mais medicamentos. Cada prescrição que apresentou IMM de severidade maior, teve como consequência a examinação por um médico e um farmacêutico com o objetivo de encontrar sinais e sintomas, bem como, resultados de testes laboratoriais que poderiam confirmar reação adversas resultantes dessas	Thomson Micromedex ®	12,8%	78,6%	8,6%	49,7%	1%	IMM deve ser suspeitada sempre que ocorrer um efeito novo ou inesperado que complica o manejo clínico de pacientes que experimenta pelo menos uma IMM. Este estudo é uma contribuição para os dados epidemiológicos sobre prevalência de IMM clinicamente manifestada. Os hospitais brasileiros raramente oferecem cuidados farmacêuticos ou serviços de informações sobre medicamentos. As prescrições

**Tabela 3 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão com dados de severidade e prevalência

Referencia	Método de identificação	Base de dados utilizadas	Severidade			Prevalência		Principais conclusões
			Maior	Moderada	Menor	IMM potencial	IMM manifestada	
	interações.							que apresentam IMM de severidade maior devem ser avaliadas pelo farmacêutico clínico antes da administração do medicamento. Além disso, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto as reações adversas.
Egger et al., 2003	Foi elaborado um banco de dados na própria instituição, a partir das reações adversas detectadas pelo farmacêutico e médico. Este banco de dado detectava automaticamente sinais para possíveis reações adversas.	-	-	-	-	12%	0,16%	Estes achados sugerem que o uso de um banco de dados computadorizado de fármacos em pacientes é de uso limitado. No entanto, pode ajudar a alertar os médicos e aumentar a atenção deles para possíveis eventos.
Patel et al., 2011	Foram avaliados prescrições com dois ou mais medicamentos de pacientes admitidos na cardiologia. Para documentação das IMM adversas foi realizado um segmento dos pacientes identificados com IMM potenciais e observado se houve evidencia suficiente para a interação encontrada. A IMM só foi documentada se a mesma foi considerada uma interação real.	Thomson Micromedex ®	32,5%	60,3%	7,2%	30,67%	17,53%	A incidência global de IMM potencial foi de 30,67%. As interações medicamentosas adversas foram observadas em 27% das IMM potenciais. E a prevalência de IMM potenciais aumentou linearmente com o número de medicamentos e duração do tempo de utilização.



**Tabela 3 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão com dados de severidade e prevalência

Referencia	Método de identificação	Base de dados utilizadas	Severidade			Prevalência		Principais conclusões
			Maior	Moderada	Menor	IMM potencial	IMM manifestada	
Ray et al., 2010	Foram identificadas as reações adversas teóricas e procurou-se descobrir com base nos relatórios clínicos se as reações adversas foram em decorrência de uma IMM significativas. Se qualquer IMM de dois medicamentos causou uma reação adversa ou aumentou a chance de acontecer uma reação adversa de qualquer medicamento com relação a sua farmacologia conhecida, então estas reações adversas foram consideradas e documentadas como uma reação adversa causada por uma IMM.	Epocrates e Medclik	21,63%	23,08%	55,29%	49,53%	34,55%	A probabilidade reações adversas a medicamentos e IMM aumenta com o número de medicamentos administrados. Além disso, os efeitos farmacológicos de muitos medicamentos são alterados na população de pacientes criticamente doentes.
Sepehri et al., 2012	IMM potenciais foram identificadas por meio do banco de dados. IMM foram classificadas por relevância clínica. Apenas uma prescrição de cada paciente durante sua internação fora incluída no estudo. As formas de prescrição incluem características do paciente.	Analyzer 2000	10,8%	43,8%	45,3%	59,1%	20,3%	Possível concluir que a alta frequência de prescrição de medicamentos com IMM potencial não é aceitável na prática clínica, a maneira mais fácil de reduzir essa frequência é diminuir o número de medicamentos prescritos, porém isso é difícil acontecer. Portanto, para reduzir é necessário fazer uma cuidadosa seleção de

**Tabela 3 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão com dados de severidade e prevalência

Referencia	Método de identificação	Base de dados utilizadas	Severidade			Prevalência		Principais conclusões
			Maior	Moderada	Menor	IMM potencial	IMM manifestada	
								alternativas terapêuticas, ou quando não possível, monitorar continuamente para identificação de eventos adversos.
Yunn-Fang Ho et al., 2002	Foram avaliados todos os prontuários de 2 unidades psiquiátricas quanto as IMM potenciais. As avaliações das IMM reais ou clinicamente significativas constituiu em dois passos: as IMM que apresentaram sintomas clínicos sugestivos ou alterações foram analisadas por 3 membros da equipe para avaliar se as reações foram consequência direta das IMM com base nos dados fornecidos pelos médicos e farmacêuticos.	-	-	-	-	63,1%	1,3%	-

IMM = Interação medicamento-medicamento; - = Não relata

**Tabela 4.** Terminologias empregada nos estudos realizados

<b>Referência</b>	<b>Terminologia empregada</b>	<b>Definição</b>
Bucsa et al., 2013	Reações adversas	Não
Manjusha et al., 2014	Interação manifestada real	Não
Mille et al., 2008	Interação medicamentosa real	Não
Cruciol-Souza, Thomson, 2006	Interação medicamentosa clinicamente manifestada	Não
Egger et al., 2003	Interação medicamentosa real	Não
Patel et al., 2011	Interação medicamentosa real	Não
Ray et al., 2010	Interação medicamentosa clinicamente significativa	Não
Sepehri et al., 2012	Interação medicamentosa adversa	Não
Yunn-Fang Ho et al., 2002	Interação medicamentosa real	Sim

